Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin
(Robert-Koch-Krankenhaus, Berlin)
Direktor: Professor Dr. H. Dennig

Über die Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Algenpräparaten durch Thionin, und Prüfung dieser Algenpräparate auf hämolytische Wirkung in vivo und vitro

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des
Medizinischen Doktorgrades
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

August Heinrich Liedmann
aus Dünne

Tag der Promotion: 20. 4. 1940

Spezialbetrieb für Dissertationsdruck von Robert Noske in Borna-Leipzig
1940

M 25

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Dennig
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen verstorbenen Eltern
in dankbarer Erinnerung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550812_0250

Inhalt.

Seite

I. Einleitung und Problemstellung 1

II. Der Einfluß von Thionin auf die gerinnungshemmende Wirkung des Algenstoffes 2

a) Versuche in vitro 3

b) Versuche in vivo am Kaninchen 5

III. Weitere Versuche über die Wirkung des gerinnungshemmenden Algenstoffes 9

a) Wirkung auf das Blutbild des Kaninchens 9

b) Prüfung auf hämolytische Wirkung 11

c) Histologische Untersuchung von Leber und Nieren auf toxische Wirkung des Algenstoffes 12

IV. Zusammenfassung der Ergebnisse 13

V. Literaturverzeichnis 15

VI. Lebenslauf.

I. Einleitung und Problemstellung.

Hemmend auf die Blutgerinnung wirkende Stoffe, also Präparate, welche die normale Blutgerinnungszeit verlängern, können unter Umständen klinische Bedeutung erlangen. Anwendungsgebiete wären z. B. Bluttransfusionen und Blutwaschungen[1]); vielleicht sind diese Präparate auch verwendbar, um eine Thrombose-Gefahr zu vermeiden.

Wie bereits H. Elsner und E. Krauel (12) festgestellt haben, kann aus der Alge Delesseria sanguinea (L.) Lam. ein Präparat hergestellt werden, das in sehr beträchtlichem Maße die Blutgerinnung hemmt. Dieses Präparat soll in folgendem stets kurz als „Algenstoff" bezeichnet werden. Voraussetzung für die klinische Verwendbarkeit dieses Algenstoffes ist

1. der Nachweis der Ungiftigkeit bei den in Betracht kommenden Konzentrationen, und
2. die Auffindung eines Gegenmittels, das die von dem Algenstoff verursachte Hemmung der Blutgerinnung wieder aufhebt.

Wenn nach intravenöser Injektion des Algenstoffes eine offene Wunde entsteht oder eine Nachblutung einsetzt, muß sofort die Möglichkeit gegeben sein, die normale Blutgerinnungszeit wieder herzustellen.

Untersuchungen über die Verträglichkeit sowie über die Wirksamkeit dieses Algenstoffes im Vergleich zu dem von Howell (8) entdeckten Heparin wurden von K. Oppers (17) durchgeführt.

In folgenden Versuchen stellte ich mir die Aufgabe, ein Präparat zu finden, welches antagonistisch zu dem Algenstoff aus Delesseria sanguinea wirkt.

[1]) Vgl. z. B. Haas, Klin. Wochenschr. 7, 1356 (1928).

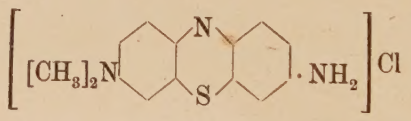
II. Der Einfluß von Thionin auf die blutgerinnungshemmende Wirkung des Algenstoffes.

In einer bemerkenswerten Arbeit haben H. Holmgren und O. Wilander (9) angegeben, daß durch Zusatz von Heparin (50 mg je Liter) flüssig gehaltenes Rinderblut beim Versetzen mit Toluidinblau wieder die Fähigkeit erhält, zu gerinnen. Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß Heparin und Toluidinblau sich in bestimmten Verhältnissen miteinander verbinden.

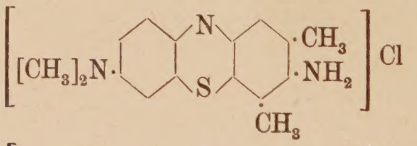
Diese Beobachtung von Holmgren und Wilander veranlaßte mich zu weiteren Versuchen.

Toluidinblau (Formel I oder II) ist chemisch als 2-Amino-7-dimethylamino-1 (oder 3)-methyl-phenaz-thioniumchlorid zu bezeichnen (1, 18).

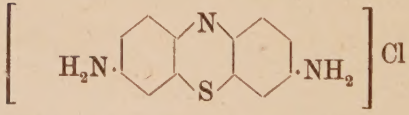
I.



II.



III.



An Stelle von Toluidinblau benutzte ich die diesem Farbstoff chemisch zugrunde liegende Muttersubstanz, das Thionin, weil für diesen Stoff, der von Groscurth und Havemann in die Klinik eingeführt wurde, die gute Verträglichkeit bei intravenösen Injektionen in mehreren Arbeiten bereits festgestellt war (3, 6, 7, 10, 11, 13, 20).

Thionin oder Lauth'sches Violett hat die Formel III; es enthält 3 Methylgruppen weniger als Toluidinblau (19, 2). Thionin wird als 0,4 bis 0,5%ige Lösung unter dem Namen „Katalysin"

von der Firma Dr. Georg Henning, Berlin-Tempelhof, als atmungsförderndes Mittel in den Handel gebracht. Bei den folgenden Versuchen wurden sowohl „Katalysin“ als auch Lösungen von reinem Thionin (Schering AG., Berlin) in physiologischer Kochsalzlösung oder in 5%iger Traubenzuckerlösung verwendet.

a) Versuche in vitro.

Zunächst stellte ich einige Reagenzglas-Versuche an. Jedes Reagenzglas enthielt:

0,5 ccm physiologische Kochsalzlösung oder Traubenzuckerlösung (5%ig), in der eine bestimmte Menge Thionin gelöst war,
0,5 ccm einer Algenstofflösung mit bekanntem Prozentgehalt,
3,0 ccm frisches menschliches Blut.

Das aus der Armvene entnommene menschliche Blut wurde in einem paraffinierten und mit Eis gekühlten Glas schnell in das Laboratorium gebracht und mit einer Pipette auf die Reagenzgläser verteilt. Der Inhalt eines jeden Röhrchens wurde dann durch einmaliges Schwenken des Reagenzglases gut vermischt. Die Gerinnungszeit rechnete vom Ansaugen des Venenblutes in die Spritze bis zum festen Erstarren des Blutes im Reagenzglas, so daß selbst in waagrechter Stellung des Röhrchens kein Blut ausfloß. Zur Feststellung, ob Gerinnung eingetreten war, wurden die Reagenzgläser ganz vorsichtig und nicht zu häufig bewegt, damit der Gerinnungsvorgang nicht unterbrochen wurde.

Die in Tabelle 1 zusammengestellten Versuche zeigen deutlich, daß der Farbstoff Thionin die durch den Algenstoff hervorgerufene Gerinnungshemmung ganz oder teilweise wieder aufhebt.

Dasselbe Ergebnis geht noch klarer aus einer zweiten Versuchsreihe hervor, die folgendermaßen durchgeführt wurde:

20 ccm menschliches Blut wurden aus der Armvene entnommen, sofort mit 15 mg Algenstoff versetzt und nach 20 Minuten zentrifugiert. Dieses Plasma war farblos und enthielt keine Spur Hämoglobin. Einen Teil dieses Plasmas beobachtete ich längere Zeit: es

trat keine Gerinnung ein und erst nach 48 Stunden zeigten sich sehr wenige weiße Flocken. Der größere Teil dieses Plasmas wurde 1 Stunde nach dem Zentrifugieren mit steigenden Mengen Thionin versetzt und die Gerinnungszeit bestimmt (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 1.

Aufhebung der Gerinnungshemmung durch Thionin.

Algenstoff mg	Thionin oder Katalysin	Gerinnungszeit
0	0	13 Minuten
0	0	16 „
2	0	flüssig nach 24 Std.
2	0,25 ccm Katalysin	„ „ 24 „
2	0,5 „ „	„ „ 24 „
2	1,0 „ „	„ „ 24 „
2	30 mg Thionin	35 Minuten
2	60 „ „	22 „
2	90 „ „	22 „
4	0	flüssig nach 24 Std.
4	5 mg Thionin	„ „ 12 „
4	10 „ „	„ „ 12 „
4	20 „ „	„ „ 12 „
4	30 mg Thionin	150 Minuten
4	30 „ „	205 „
4	60 „ „	73 „

Tabelle 2.

Aufhebung der Gerinnungshemmung durch Thionin.

Plasma	Thionin gelöst in 1 ccm 5 %iger Traubenzuckerlösung	Gerinnungszeit
2 ccm	2 mg	Gallertartig nach 12 Std., geronnen nach 24 Std.
2 „	5 „	Gallertartig nach 180 Min.
2 „	10 „	Geronnen nach 12 Std.
2 „	20 „	„ „ 27 Min.
2 „	30 „	„ „ 21 „
2 „	50 „	„ „ 15 „
2 „	100 „	„ „ 15 „

Da zur Zeit noch nicht sicher erwiesen ist, in welche Phase der Blutgerinnung das Heparin (16) und die hemmend wirkenden Algenstoffe eingreifen, erscheinen theoretische Folgerungen aus diesen Beobachtungen noch verfrüht. Nur soviel läßt sich wohl sagen, daß der Algenstoff mit dem Thionin irgendeine Bindung eingeht und dadurch unwirksam wird. Hierfür spricht auch die Beobachtung von Holmgren und Wilander (9), daß beim Zusatz von Toluidinblau zu einer Heparin-Lösung ein roter Niederschlag entsteht. Auf die Existenz einer Verbindung aus Algenstoff und Thionin deutet schon die von Oppers (17) festgestellten metachromatische Reaktion der Algenauszüge aus Delesseria sanguinea hin. Wenn auch Oppers lediglich die Farbstoffe Brilliantcresylblau und Toluidinblau anwandte, so ergibt sich doch aus den Arbeiten von Lison (14, 15), daß Thionin ganz analog wie die beiden genannten Farbstoffe reagiert.

b) Versuche in vivo am Kaninchen.

Die im Reagenzglas erhaltenen Ergebnisse ermutigten zu Versuchen, ob auch in vivo die gerinnungshemmende Wirkung des Algenstoffes durch Thionin bzw. Katalysin aufgehoben werden kann. Wenn dieses der Fall ist, so war von vornherein zu erwarten, daß in vivo eine beträchtlich geringere Menge des Farbstoffes genügen würde, um die normale Gerinnungszeit wieder herzustellen; denn im lebenden Organismus fällt ohnehin ein größerer Teil des Algenstoffes dem natürlichen Abbauprozeß anheim.

Für die Beurteilung der folgenden Versuche ist es sehr wichtig zu wissen, in welcher Zeit der physiologische Abbau des injizierten Algenstoffes stattfindet.

Ebenso wie Oppers injizierte ich jedem Tier 50 mg eines aus Delesseria sanguinea hergestellten Algenstoffes, gelöst in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Die Injektion wurde sehr langsam vorgenommen: 2 ccm in einer Minute. Die Bestimmung der Gerinnungszeit erfolgte in den schon von Elsner, Broser und Bürgel (4) sowie von Oppers (17) benutzten V-förmig gebogenen Glaskapillaren,

die in ein Wasserbad von 20° eintauchten. Jeder in der folgenden Tabelle eingetragene Wert ist das Mittel aus zwei Einzelbestimmungen. „fl." bedeutet: noch flüssig nach 12 Stunden.

Tabelle 3.

Gerinnungszeit bei Kaninchen nach Injektion von 50 mg Algenstoff intravenös.

Versuch Nr.	Blutgerinnungszeit bei 20° in Minuten								
	0	15	25	40	70	150	30	390	480
1 Kaninchen 6 Gew. 3200 g	3	350	fl.	fl.	52	30	14	5	2
2 Kaninchen 15 Gew. 3480 g	1	fl.	fl.	fl.	26	$\frac{100}{20}$	$\frac{280}{5^1/_4}$		
3 Kaninchen 3 Gew. 3600 g	6	fl.	fl.	fl.	$3^1/_2$ Std.				$\frac{24\text{ Std.}}{12}$

Die in der Tabelle 3 zusammengestellten Gerinnungszeiten stehen in guter Übereinstimmung mit den von Elsner und Oppers (5, 17) erhaltenen Werten, die in der Tabelle 4 wiedergegeben werden.

Tabelle 4.

Versuch Nr.	Blutgerinnungszeit bei 20° in Minuten							
	0	15	30	60	120	240	360	480
1 Kaninchen 9 Gew. 2900 g	2	fl.	fl.	fl.	170	50	37	20
2 Kaninchen 6 Gew. 2800 g	$8^1/_2$	fl.	fl.	460	70	54	25	12

Bei einem Vergleich ist zu berücksichtigen, daß in meinen Versuchen die Tiere etwas schwerer waren, so daß die Dosis je kg

Tabelle 5.

Tierversuche mit Algenstoff und Thionin.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr. u. Gewicht	Blutgerinnungszeit in Minuten					
Zeit nach Injektion des Algenstoffes (Min.) →		0	15	25	40	70	24 Std.
4 1 ccm Katalysin nach 10 Min.	18 2800 g	5	15½	8	10	9	5
5 1 ccm Katalysin nach 10 Min.	5 3200 g	4½	17	10	20	12	6
6 1 ccm Katalysin nach 10 Min.	15 3500 g	1½	26½	20½	19	7¼	3½
7 1 ccm Katalysin nach 10 Min.	19 3200 g	6⅛	18½	12	20	6	4
8 2 ccm Katalysin nach 10 Min.	19 3200 g	2	3½	3	3	½	
9 7 mg Thionin[1]) nach 10 Min.	18 2900 g	2	11	11⅛	7	4	100: 3 / 24 Std: 1
10 7 mg Thionin[1]) nach 10 Min.	10 3200 g	1	17	11	9	3	2 / 1
11 7 mg Thionin[2]) nach 10 Min.	15 3500 g	6	18	58	52	12	5½ / 3⅛

[1]) Gelöst in 1 ccm 5 %iger Traubenzuckerlösung.

[2]) Gelöst in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Der Farbstoff war nicht vollständig aufgelöst.

Gewicht etwas geringer ist. In allen Fällen blieb das 15, 25 und 40 Min. nach der Injektion des Algenstoffes entnommene Blut 12 Stunden (länger wurde nicht beobachtet) flüssig.

In der nun folgenden Versuchsreihe (Tabelle 5) wurde 10 Min. nach der Injektion des Algenstoffes 1 ccm Katalysin gespritzt.

Die ohne Auslassung wiedergegebenen Versuche 4—8 zeigen, daß nach innerhalb einer Stunde nach der Injektion des Algenstoffes entnommene Blut in 7 bis 20 Min. gerinnt. Die in 1 ccm Katalysin enthaltene Menge von 4—5 mg Thionin genügt in vivo also bereits, um die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wiederherzustellen. Bei den Versuchen 9 und 10 wurden jeweils 7 mg Thionin in 1 ccm 5%iger Traubenzuckerlösung angewendet (Traubenzucker erhöht die Löslichkeit von Thionin). Diese etwas größere Thionin-Menge vermindert die Gerinnungszeiten noch weiter.

Die schlechteren Ergebnisse des Versuches 11 sind dadurch zu erklären, daß 7 mg Thionin von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung nicht vollständig aufgenommen wurden. In Wirklichkeit ist die angewendete Menge Thionin kleiner.

Um das Ergebnis noch zu erhärten, wurde in zwei weiteren Versuchen (Tabelle 6) das Katalysin nicht 10 Minuten, sondern 35 Minuten nach der Injektion des Algenstoffes gespritzt. Die beiden ersten Entnahmen (15 und 25 Minuten nach Injektion des Algenstoffes) ergaben ungerinnbares Blut; das nach der Katalysin-Injektion entnommene Blut zeigte wieder die Fähigkeit zu gerinnen.

Tabelle 6.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr. u. Gewicht	Blutgerinnungszeit in Minuten							
Zeit nach Injektion des Algenstoffes (Min.) →		0	15	25	40	50	65	95	24 Std.
1 1 ccm Katalysin nach 35 Min.	15 3500 g	3	fl.	fl.	15	31	41	22	3
2 1 ccm Katalysin nach 35 Min.	18 2900 g	6	fl.	fl.	11	4	21	6	4

Mit diesen Versuchen glaube ich zweifelsfrei nachgewiesen zu haben, daß die gerinnungshemmende Wirkung der Algenstoffe in vitro und in vivo durch Injektion von Thionin wieder aufgehoben werden kann.

III. Weitere Versuche über die Wirkung des gerinnungshemmenden Algenstoffes.

a) Wirkung auf das Blutbild des Kaninchens.

In meinen weiteren Versuchen kam es mir darauf an, festzustellen, ob eine Veränderung des gesamten Blutbildes unter Einwirkung des Algenstoffes stattfindet. Ich führte die Versuche an Kaninchen aus, die ein Gewicht von 2500 g bis 3500 g hatten. Zuerst bestimmte ich das Gesamtblutbild bei jedem Kaninchen vor der Injektion des Algenstoffes. Nach der Injektion wurden Blutbilder in folgenden Abständen gemacht:

Nach 1 Stunde,
„ 24 Stunden,
„ 48 „
„ 96 „
„ 168 „
„ 224 „

Je 10 mg Algenstoff wurden in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und sehr langsam injiziert.

Wie aus den nachfolgenden Tabellen (7—9) zu ersehen ist, zeigen die Gesamtblutbilder der Kaninchen keine größeren Veränderungen nach der Injektion des Algenstoffes. Der Hämoglobingehalt verringerte sich vorübergehend um wenige Prozent. Die Zahl der Leukocyten verminderte sich in den ersten Stunden nach der Injektion. Bei Kaninchen 5 und 18 trat auch eine kleine Vermehrung der Lymphocyten ein. Diese Veränderungen waren jedoch so gering, daß bereits nach 24 Stunden die Gesamtblutbilder dieselben Prozentsätze aufwiesen wie vor der Injektion.

Die Veränderung des Blutbildes der Kaninchen unter Einwirkung von Algenstoff.

Tabelle 7.

Kaninchen Nr. 5:

50 mg Algenstoff i.v.

	Hb.	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Jugend-liche	Stab-kernige	Seg-ment-kernige	Lympho-cyten	Mono-cyten
Normal	59	4,71 Mill.	10,000		4	24	66	6
1 Std. nach Injektion	52	5,05 „	7,800		1	14	83	2
nach 24 Std.	56	4,82 „	8,020	1	1	39	54	5
„ 48 „	58	4,37 „	10,000		4	30	64	2
„ 96 „	57	4,72 „	8,400		2	28	66	4
„ 168 „	58	4,56 „	8,600		2	28	64	6
„ 224 „	57	7,80 „	9,400		4	30	62	4

Tabelle 8.

Kaninchen Nr. 9:

90 mg Algenstoff i.V.

	Hb.	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Jugend-liche	Stab-kernige	Seg-ment-kernige	Lympho-cyten	Mono-cyten
Normal	72	4,23 Mill.	12,600		4	41	53	3
1 Std. nach Injektion	57	4,98 „	10,800	1	3	48	46	2

Tabelle 9.

Kaninchen Nr. 18:

2 × 45 mg (90 mg) Algenstoff i.v.

	Hb.	Erythro-cyten	Leuko-cyten	Jugend-liche	Stab-kernige	Seg-ment-kernige	Lympho-cyten	Mono-cyten
Normal	59	5,43 Mill.	10,600		5	32	60	3
1 Std. nach Injektion	56	5,20 „	7,800		3	21	74	2
nach 24 Std.	59	4,18 „	11,800		5	21	70	4
„ 48 „	57	3,29 „	9,900		6	20	70	4
„ 96 „	60	4,20 „	12,000		5	39	54	2
„ 168 „	58	4,59 „	9,200	1	4	29	64	2
„ 224 „	59	4,72 „	6,800		4	28	66	2

Zur Beurteilung der Veränderungen im Blutbild werden in der Tabelle 10 noch einige Normalblutbilder von Kaninchen zusammengestellt, die etwa zur gleichen Zeit im Laufe von anderen Untersuchungen angefertigt wurden.

Tabelle 10.

Datum 1938	Tier Nr.	Hb.	Erythrocyten	Leukocyten	Eosinophile	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphocyten	Monocyten
9. 3.	13	59	5,39 Mill.	7,900	6	2	22	65	5
21. 3.	8	75	6,06 „	10,500					
23. 3.	10	84	6,54 „	7,900	1		17	79	3
23. 3.	16	69	5,83 „	8,250	1	8	15	70	5
28. 3.	4	76	6,10 „	8,900	1	9	28	57	5
28. 3.	8	72	5,98 „	8,400	1	2	23	70	4
29. 3.	17	70	6,40 „	6,300	2	1	21	69	7

b) Prüfung auf eine etwa vorhandene hämolytische Wirkung des Algenstoffes.

Um eine etwaige hämolytische Wirkung des Algenstoffes festzustellen, führte ich Versuche in vivo und in vitro aus. Bei zwei Kaninchen öffnete ich unter Narkose die Carotis und entnahm dann das gesamte Blut. 20 Minuten vor der Blutentnahme erhielt jedes Tier 100 mg Algenstoff injiziert. Das Blut wurde 10 Minuten nach der Entnahme zentrifugiert. Das Plasma hatte eine hellrote Farbe, ein Zeichen dafür, daß bereits eine Hämolyse stattgefunden hatte. Nach 3 Stunden wurde das Plasma dickflüssig; es trat Gerinnung ein.

Bei einem weiteren Versuch wurde das Blut mit einer Spritze entnommen, so daß eine Verunreinigung durch „Kinasen" der Gefäße und Muskelgewebe nach Möglichkeit ausgeschlossen wurde.

20 Minuten nach der Injektion von 100 mg Algenstoff entnahm ich einer größeren Ohrvene mit der Spritze 10 ccm Blut, das ich gleich nach der Entnahme zentrifuierte. Das so gewonnene Plasma zeigte keine Anzeichen einer Hämolyse; es war klar und farblos. Nach 24 Stunden hatten sich wenige weiße Flocken gebildet, aber sonst war das Plasma noch klar und flüssig.

Auch das bei einem früheren Versuch (Tabelle 2) benutzte Plasma, das aus mit Algenstoff versetztem menschlichen Blut gewonnen war, zeigte keine Anzeichen von Hämolyse. In diesem Falle hatten 15 mg Algenstoff 30 Minuten lang auf 20 ccm Blut eingewirkt, ehe Plasma und Körperchen getrennt wurden.

Der gerinnungshemmende Algenstoff scheint demnach weder in vitro noch in vivo eine hämolytische Wirkung auszuüben.

c) Histologische Untersuchung von Leber und Nieren auf toxische Wirkung des Algenstoffes.

Bei der Anwendung von Algenstoff in vivo setzt zu gleicher Zeit eine Gegenreaktion des Körpers ein, um die Wirkung des Algenstoffes aufzuheben. Es ist anzunehmen, daß durch die Stoffwechselvorgänge in der Leber wie auch durch den Ausscheidungsprozeß in den Nieren diese Organe vorwiegend an dem Abbau des Algenstoffes beteiligt sind.

Durch eine etwaige toxische Wirkung des Algenstoffes entstehende Veränderungen und Beschädigungen des Parenchyms der Leber und der Nieren würden eine trübe Schwellung und Verfettung dieser Organe hervorrufen, welches histologisch nachgewiesen werden kann.

Von einem Kaninchen, das während eines halben Jahres 410 mg — meist in Dosen von 50 mg — erhalten hatte, stellte ich von der Leber und den Nieren histologische Schnitte her. Diese Präparate wurden für die Untersuchung mit Hämalaun und Eosin gefärbt. Zur Prüfung auf Verfettung verwandte ich eine Färbung mit Sudan 3. Die mikroskopische Untersuchung dieser Präparate ergab keine Anzeichen irgendeiner Veränderung oder Verfettung der Organe. Die histologischen Schnitte von Leber und Nieren des Kaninchens wiesen eine klare, regelmäßige Zeichnung auf. Indikationen einer Entwicklung von Bindegewebe waren nicht vorhanden.

Nach diesem Ergebnis werden durch den Algenstoff Veränderungen in Leber und Nieren nicht hervorgerufen.

IV. Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Es wird nachgewiesen, daß die gerinnungshemmende Wirkung des Algenstoffes aus Delesseria sanguinea in vitro durch Thionin wieder aufgehoben wird.
2. In vivo genügt die intravenöse Injektion sehr kleiner Thionin-Mengen (etwa 2 mg/kg), um die blutgerinnungshemmende Wirkung des Algenstoffes aufzuheben.
3. Größere Veränderungen des Gesamtblutbildes unter Einwirkung des Algenstoffes treten nicht auf. Kleine prozentuale Verschiebungen in der Anzahl der Leuko- und Lymphocyten sind bereits 24 Stunden nach der Injektion wieder ausgeglichen.
4. Bei Anwendung des Algenstoffes wurde weder in vivo noch in vitro eine hämolytische Wirkung beobachtet.
5. Es werden keine Veränderungen in Leber und Nieren durch den Algenstoff hervorgerufen.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle

Herrn Dr. H. Elsner

für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und die mir jederzeit freundlichst gewährte Unterstützung aussprechen.

Literatur.

1. Beilstein: Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. Bd. XXVII (Berlin 1937) S. 402.
2. — Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. Bd. XXVII (Berlin 1937) S. 391.
3. H. Becker: Med. Welt **10**, 411 (1936).
4. H. Elsner, W. Broser, E. Bürgel: Ztschr. f. physiol. Chemie **246**, 244 (1937).
5. H. Elsner: Ztschr. f. physiol. Chem. **252**, 200 (1938).
6. G. Groscurth, R. Havemann: Dtsch. med. Wchschr. **1935**, 1629.
7. F. Hauschild: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **182**, 118 (1936); **184**, 458 (1937).
8. W. H. Howell: Amer. J. Phys. **47**, 328 (1918).
9. H. Holmgren u. O. Wilander: Ztschr. f. mikroskopisch-anatom. Forschung **42**, 242—298 (1937).
10. H. Kemkes: Dtsch. med. Mschr. **1935**, 1975.
11. O. Klein: Dtsch. med. Wchschr. **1936**, 1633.
12. E. Krauel: Über das Vorkommen von hochwirksamen, die Blutgerinnung hemmenden Stoffen in Meeresalgen. Diss. (Berlin 1938).
13. J. A. Lederer: Arch. int. Pharacodynmam. Therap. **55**, 347 (1937).
14. L. Lison: Bull. acad. roy. Belgique (classe des science) (5) **19**, 1932 (1933).
15. — Arch. de Biologie **46**, 599 (1935).
16. C. Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen, Supplement (Den Haag 1937) S. 975—1008.
17. K. Oppers: Tierversuche mit blutgerinnungshemmenden Stoffen an Kaninchen. Diss. (Berlin 1938).
18. G. Schultz: Farbstofftabellen, 7. Aufl. (Leipzig 1931/32) Nr. 1041.
19. — Farbstofftabellen, 7. Aufl. (Leipzig 1931/32) Nr. 1036.
20. R. von den Velden: Dtsch. med. Wchschr. **1935**, 1634.

Lebenslauf.

Am 26. Februar 1903 wurde ich in Dünne als Sohn des Landwirts Ernst Heinrich Liedmann und seiner Ehefrau Johanna Luise, geb. Borgmeier, geboren.

Ich besuchte die städtische „High-School“ in Detroit, Michigan (USA.) und im Anschluß daran das „Detroit Institut of Technologie“. Von diesem Institut erhielt ich im Juni 1931 das Diplom. Von 1931 bis 1933 studierte ich an der „Wayne University of Detroit“ und von 1933 bis 1936 an der „University of Michigan“, wo ich 1935 das wissenschaftliche Diplom und den akademischen Grad „Bachelor of Science“ erwarb. 1935 begann ich das Studium der Medizin an der medizinischen Fakultät der Universität Michigan. Seit November 1936 studiere ich an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin. Hier legte ich 1937 die ärztliche Vorprüfung ab.